

УДК 572.32/36; 615.375

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², ЮЛИШ Е.И.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, МОДУЛИРУЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ TLR

Резюме. В обзоре представлена характеристика разрабатываемых лекарственных средств, которые модулируют активность Толл-подобных рецепторов и могут быть применены при лечении инфекционных, хронических воспалительных, аутоиммунных, аллергических заболеваний, злокачественных новообразований.

Ключевые слова: терапия, инфекционный процесс, Толл-подобные рецепторы.

В настоящее время активно разрабатываются лекарственные средства, модулирующие активность Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors — TLR), для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных болезней и неопластических процессов [10].

Учитывая, что лиганды TLR радикально влияют на активность специфического иммунного ответа, их используют как адъюванты вакцин против различных инфекционных заболеваний. Одновременная поставка адъюванта и антигена активирует процессинг антигена и презентацию продуктов I и II классов HLA системы на антигенпрезентирующих клетках и макрофагах, что позволяет снизить дозу доставляемого специфического антигена и уменьшить его нежелательные эффекты. Поскольку вакцинация является безальтернативным методом профилактики распространенных инфекционных заболеваний и носит повсеместный и широкомасштабный характер, вакцины могут содержать только адъюванты с высоким профилем безопасности. Единственным адъювантом, одобренным для использования при изготовлении вакцин, до настоящего времени являлся алюминий гидроксид. Открытие TLR системы позволило подойти к решению вопроса об эффективности вакцинации с эволюционной точки зрения. В качестве адъювантов вакцин против гриппа, гепатита В, С, малярии, ВИЧ-инфекции, папилломавирусной инфекции, лепры были предложены синтетические и

естественные агонисты TLR, которые в многочисленных научных исследованиях показали превосходные профили безопасности и эффективности (табл. 1) [10, 14, 24].

На основе гигиенической теории было сделано предположение, что микробная инвазия может предотвращать развитие аллергического процесса, в связи с чем многими научно-исследовательскими группами активно изучается возможность использования лигандов TLR при хронических аллергических заболеваниях [11, 16]. Лекарственные препараты, содержащие лиганды к TLR4, TLR8, TLR9 и предназначенные для лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы, находятся на различных фазах клинического исследования и характеризуются достаточно высоким уровнем эффективности, который позволяет применять ультракороткие схемы лечения [12]. В частности, только четырехкратное введение Pollinex Quattro, содержащего несколько аллергенов и MPL, достоверно уменьшило активность клинических проявлений аллергического ринита во время обострения заболевания [8, 17], а шесть инъекций Tolamba в последующие два года предупреждают развитие аллергической реакции на аллергены амброзии [11, 23].

Исследования TLR показали, что неадекватное повышение их активности может быть причи-

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

ной развития системного воспалительного ответа и лежать в основе хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, поэтому возможность и эффективность применения при данных заболеваниях антагонистов TLR активно изучаются на протяжении последних лет (табл. 2) [15, 19, 22]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что применение Eritoran E5564 и TAK-242, содержащих антагонисты TLR4, как эффективно в предотвращении развития эндотокси-

ческого шока, вызываемого ЛПС, на моделях животных, так и эффективно и безопасно при лечении септических процессов [1, 2, 5, 7, 18, 23].

Учитывая, что иммунная толерантность лежит в основе развития неопластических процессов, агонисты TLR в настоящее время рассматривают как лекарственные средства, которые возможно использовать при лечении онкологических больных, как правило, в комбинации с традиционной химиотерапией (табл. 2) [3, 20, 21].

Таблица 1. Лиганды TLR, используемые как адъюванты вакцин

TLR	Лиганды
TLR2	Белки цитоскелета <i>Mycobacterium bovis</i> BCG Tokyo, HIP-OMPC <i>Hemophilus influenzae</i> B
TLR3	ДцРНК, синтетические нуклеиновые кислоты поли(I): поли(C12U)
TLR4	Синтетический LPS на основе монофосфорил липида (MPL) — монофосфорил липида A/трегалоза дикоринмиколат (monophosphoryl lipid A/trehalose dicorynomycolate; Ribi adjuvant), OK-432 <i>Streptococcus</i> spp.
TLR5	Флагеллин
TLR7	ДцРНК, производные имидазоквинолонов
TLR8	ДцРНК
TLR9	CpG-олигонуклеотиды

Таблица 2. Лекарственные препараты, модулирующие активность TLR [4, 9, 10, 13]

Целевые TLR	Название лекарства и действующее вещество	Механизм действия	Компания-производитель	Заболевание
1	2	3	4	5
Лекарственные средства, разработанные для профилактики и лечения бактериальных инфекций				
TLR4	Eritoran (E5564) (синтетический ЛПС)	Антагонист TLR4	Eisai Pharmaceuticals (http://www.eisai.com)	Сепсис
TLR4	TAK-242 (ингибитор Small-молекулы)	Антагонист TLR4	Takeda (http://www.takeda.com)	Сепсис
TLR9	Biothrax plus CpG-7909 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Coley Pharmaceuticals (http://www.coleypharma.com)/Pfizer (http://www.pfizer.com)	Вакцина против сибирской язвы
TLR9	VaxImmuneTM (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Coley Pharmaceutical	Вакцина против сибирской язвы
TLR	Cadi-05 (<i>Mycobacterium</i> W)	Полиагонист TLR	Cadila Pharmaceuticals (http://www.cadilapharma.com)	Лепра
Лекарственные средства, разработанные для профилактики и лечения вирусных инфекций				
<i>Для лечения вирусных инфекций</i>				
TLR3	Rintatolimod (двучепочечная РНК)	Агонист TLR3	3M Pharmaceuticals	Вирусные инфекции
<i>Для профилактики гриппа</i>				
TLR3	Hiltonol® (Poly-ICLC)	Агонист TLR3	Oncovir, INC (http://www.oncovir.com)	Респираторные инфекции
TLR5	Flagellin. HuHa (гемагглютинин вируса гриппа + флагеллин)	Агонист TLR5	VaxInnate Corp. (http://www.vaxinnate.com)	Вакцина против гриппа
TLR5	VAX-102 (протеин M2 вируса гриппа A + флагеллин HuM2e <i>Salmonella typhimurium</i>)	Агонист TLR5	VaxInnate Corp.	Вакцина против гриппа
TLR5	Белки вируса гриппа гемагглютинин или M2e + флагеллин	Агонист TLR5	VaxInnate Corp.	Вакцина против гриппа
TLR9	Антигены вируса гриппа и CpG-олигонуклеотиды	Агонист TLR9	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Вакцина против гриппа
<i>Для профилактики гепатита В</i>				
TLR4	Fendrix (антиген HBV + MPL)	Агонист TLR4	GlaxoSmithKline	Вакцина против гепатита В

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
TLR4	Supervax (антиген HBV + MPL RC-529)	Агонист TLR4	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Вакцина против гепатита В
TLR9	HepHisavTM (антиген вируса гепатита В + CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Вакцина против гепатита В
<i>Для лечения гепатита С</i>				
TLR7	ANA975/Isatoribine (7-thia-8-oxoguanosine)	Агонист TLR7	Anadys Pharmaceuticals (http://www.anadyspharma.com)	Гепатит С
TLR9	CpG-10101 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Coley Pharmaceutical (http://www.coleypharma.com)/Pfizer (http://www.pfizer.com)	Гепатит С
TLR9	SD-101 (CpG-В- и CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Гепатит С
TLR9	IMO-2125 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Idera Pharmaceuticals (http://www.iderapharma.com)	Гепатит С
<i>Для лечения гепатита С и герпетической инфекции</i>				
TLR7/TLR8	Resiquimod/R-848 (двучепочечная PHK)	Агонист TLR7/TLR8	3M Pharmaceuticals	Гепатит С и герпетическая инфекция
<i>Для лечения гепатита С и рака</i>				
TLR7	ANA773 (одноцепочечная PHK)	Агонист TLR7	Anadys Pharmaceuticals (http://www.anadyspharma.com)	Гепатит С
<i>Для лечения ВИЧ-инфекции</i>				
TLR3	Ampligen (поли(I): поли(C12U))	Агонист TLR3	Hemispherx Biopharma (http://www.hemispherx.net)	ВИЧ-инфекция
TLR9	Remune (инактивированный HIV-1 + HVB2055 (CpG-олигонуклеотиды))	Агонист TLR9	Idera Pharmaceuticals	ВИЧ-инфекция
<i>Для лечения папилломавирусной инфекции</i>				
TLR4	Cervarix (HPV-16 и HPV-18 L1 вирус-подобные частицы + MPL)	Агонист TLR4	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Вакцина против гепатита В
TLR7	Imiquimod (представитель имидазоквинолонов)	Агонист TLR7	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Папилломавирусная инфекция
<i>Для профилактики малярии</i>				
TLR9	AMA1-C1/Alhydrogel® (Антиген-1 апикулярной мембраны от клонов FVO и 3D7 Plasmodium falciparum + CpG-олигонуклеотид 7909)	Агонист TLR9	NIAID (http://www3.niaid.nih.gov)	Вакцина против малярии
Лекарственные средства, разработанные для лечения аллергических заболеваний				
TLR4	Pollinex Quattro (аллергены амброзии, пыльца деревьев, аллергены домашнего клеща + MPL)	Агонист TLR4	Allergy Therapeutics (www.allergytherapeutics.com)	Полиаллергия
TLR4	CRX-675 (аллергены амброзии + MPL)	Агонист TLR4	GSK (http://www.gsk.com)	Аллергический ринит
TLR7	ANA773 (одноцепочечная PHK)	Агонист TLR7	Anadys Pharmaceuticals (http://www.anadyspharma.com)	Бронхиальная астма, аллергический ринит
TLR8	VTX-1463 (одноцепочечная PHK)	Агонист TLR8	Sanofi-Aventis Pharmaceuticals / Coley Pharmaceuticals (http://en.sanofi-aventis.com)	Аллергия
TLR8	AZD8848 (DSP-3025) (одноцепочечная PHK)	Агонист TLR8	Astra-Zeneca (http://www.astrazeneca.com)	Аллергический ринит, бронхиальная астма
TLR9	CYT005-AIIQbG10 (аллергены домашнего клеща + вирусоподобные частицы Qb с G10 последовательностями ДНК)	Агонист TLR9	Cytos Biotechnology (http://www.cytos.com)	Аллергический риносинусит (клещ домашней пыли)
TLR9	Tolamba (иммуномодулирующие последовательности (ISS), конъюгированные с главным аллергеном амброзии — Amb-a1)	Агонист TLR9	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Аллергический ринит (амброзия)

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
TLR9	HYB2093 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Idera Pharmaceuticals (http://www.iderapharma.com)/ Novartis (http://www.novartis.com)	Бронхиальная астма
TLR9	QAX-935 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Idera Pharmaceuticals (http://www.iderapharma.com)/ Novartis (http://www.novartis.com)	Бронхиальная астма
TLR9	AVE0675 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Sanofi-Aventis/Coley Pharmaceuticals	Аллергический ринит, бронхиальная астма
TLR9	SAR-21609 (CpG-олигонуклеотид)	Агонист TLR9	Sanofi-Aventis/Coley Pharmaceuticals	Аллергический ринит, бронхиальная астма
Лекарственные средства, разработанные для лечения хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний				
TLR2	OPN-305 (анти-TLR2-антитела)	Антагонист TLR2	Opsona Therapeutics (http://www.opsona.com)	Воспалительные аутоиммунные заболевания, ишемическая болезнь сердца
TLR2	OPN-401 (пептиды вирусного происхождения)	Антагонист TLR2	Opsona Therapeutics	Ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания кишечника
TLR4	AV411 (Small-молекула, аттенуатор глиальных клеток)	Антагонист TLR4	Avigen (www.avigen.com)	Анальгетическое средство
TLR4	NI-0101 (анти-TLR4-антитела)	Антагонист TLR4	NovImmune (http://www.novimmune.com)	Острые и хронические воспалительные заболевания
TLR4	1A6 (антитела)	Антагонист TLR4	NovImmune	Хронические колиты
TLR7/ TLR9	IRS-954/DV-1079 (бифункциональный ингибитор)	Антагонист TLR7/TLR9	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Красная системная волчанка
TLR7/ TLR9	IMO-3100 (ДНК-компаунд)	Антагонист TLR7/TLR9	Idera Pharmaceuticals (http://www.iderapharma.com)	Ревматоидный артрит, красная системная волчанка
TLR9	DIMS0150 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	InDex Pharmaceuticals (http://www.indexpharmaceutical.co.uk)	Хронические воспалительные заболевания кишечника
TLR	CPG-52364 (производное квинтолина)	Полиантагонист TLR	Pfizer (http://www.pfizer.com.br)	Красная системная волчанка
Лекарственные средства, разработанные для лечения синдрома хронической усталости				
TLR3	Ampligen (поли(I): поли(C12U))		Hemispherx Biopharma (http://www.hemispherx.net)	Синдром хронической усталости
Лекарственные средства, разработанные для лечения злокачественных новообразований				
TLR2	SMP-105 (белки цитоскелета Mycobacterium bovis BCG Tokyo)	Агонист TLR2	Dainippon Sumitomo Pharma (http://www.ds-pharma.co.jp/english/index.html)	Карцинома легких
TLR2/ TLR4	OM-174 (дериват липида A)	Агонист TLR2/TLR4	OM Pharma (http://www.ompharma.com)	Меланома
TLR3	Ampligen (поли(I): поли(C12U))		Hemispherx Biopharma (http://www.hemispherx.net)	Колоректальный рак, рак молочной железы, яичников, фаллопиевых труб
TLR3	IPH-3102 (мимикратор двуцепочечной РНК)	Агонист TLR3	Innate Pharma (http://www.innate-pharma.com)	Рак молочной железы

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
TLR3	MCT-465	Агонист TLR3	Multicell Technologies (http://www.multicelltech.com)	Адьювант противораковых вакцин
TLR3	Hiltonol® (Poly-ICLC)	Агонист TLR3	Oncovir Inc. (http://www.oncovir.com)	Глиомы, колоректальный рак, меланома, рак предстательной железы, молочной железы, аденокарцинома
TLR5	CBLB502 (флагеллин)	Агонист TLR5	Cleveland Biolabs Inc. (http://www.cbiolabs.com)	Адьювант противораковых вакцин и радиопротектор
TLR7	Aldara™ (имиквимод)	Агонист TLR7	3M Pharmaceuticals/Graceway Pharmaceuticals (http://www.gracewaypharma.com)	Базальноклеточная карцинома, хроническая миелоидная лейкемия
TLR7	ANA773 (одноцепочечная РНК)	Агонист TLR7	Anadys (http://www.anadyspharma.com)	Рак
TLR7	Imiquimod (представитель имидазоквинолонов)	Агонист TLR7	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Базальноклеточная карцинома, меланома, рак молочной железы
TLR7	852A (Small-молекула имидазоквинолона)	Агонист TLR7	3M Pharmaceuticals (http://www.3m.com)	Меланома, рак яичников, фаллопиевых труб
TLR7/TLR8	Resiquimod/ R-848 (двучепочечная РНК)	Агонист TLR7/TLR8	3M Pharmaceuticals	Т-клеточная лимфома, меланома
TLR9	Agatolimod	Агонист TLR9	Coley Pharmaceutical (http://www.coleypharma.com)/Pfizer (http://www.pfizer.com)	Рак
TLR9	PF-3512676 (CpG-олигонуклеотид 7909)	Агонист TLR9	Coley Pharmaceutical (http://www.coleypharma.com)/Pfizer (http://www.pfizer.com)	Немелкоклеточный рак легкого
TLR9	CYT004-MelQbG10 (активатор Melan-A/MART-1-специфических клеток-киллеров)	Агонист TLR9	Cytos Biotechnology (http://www.cytos.com)	Меланома
TLR9	1018ISS (короткий олигонуклеотид ДНК)	Агонист TLR9	Dynavax Technologies (http://www.dynavax.com)	Неходжкинская лимфома
TLR9	MAGE-3AplusCpG-B	Агонист TLR9	GlaxoSmithKline (http://www.gsk.com)	Немелкоклеточный рак легкого
TLR9	MGN-1706 (дериват ДНК)	Агонист TLR9	Mologen (http://www.mologen.com)	Рак
TLR9	IMOxine® (вторая генерация CpG-олигонуклеотидов)	Агонист TLR9	Idera Pharmaceuticals (http://www.iderapharma.com)	Немелкоклеточный рак легкого, карцинома почек
TLR9	IMO-2055 (CpG-олигонуклеотиды)	Агонист TLR9	Idera Pharmaceuticals (http://www.iderapharma.com)	Немелкоклеточный рак легкого, карцинома почек, колоректальный рак
TLR	Cadi-05 (Mycobacterium W)	Полиагонист TLR	Cadila Pharmaceuticals (http://www.cadilapharma.com)	Рак мочевого пузыря

Также разрабатываются лекарственные средства, влияющие на активность внутриклеточных сигнальных путей TLR [14].

Таким образом, в настоящее время создан внушительный пул лекарственных средств, непосредственно влияющих на активность TLR, исследова-

ние которых показало достаточную их клиническую эффективность при заболеваниях различного генеза. Согласно мнению Abbi L. Engel и соавт. [6], недостаточная терапевтическая эффективность лекарственных средств, влияющих на активность TLR, обусловлена коротким периодом полураспа-

да и низкой биодоступностью их молекул. Авторы считают, что индукция регуляторных путей, ассоциированных с продукцией IL-10 и пролиферацией Трег-клеток, может уменьшить побочное провоспалительное действие агонистов TLR. Предполагается, что использование нанотехнологий для доставки лекарственных средств и различных способов самонаведения молекул агонистов TLR может значительно увеличить терапевтическую эффективность лекарственных средств, влияющих на активность TLR.

Список литературы

1. Analysis of binding site for the novel small-molecule TLR4 signal transduction inhibitor TAK-242 and its therapeutic effect on mouse sepsis model / K. Takashima, N. Matsunaga, M. Yoshimatsu, K. Hazeki, T. Kaisho, M. Uekata, O. Hazeki, S. Akira, Y. Iizawa, M. Ii // *Br. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 157, № 7. — P. 1250-1262. — doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00297.x.
2. Barochia A.V., Cui X., Natanson C., Eichacker P.Q. Risk of death and the efficacy of eritoran tetrasodium (E5564): design considerations for clinical trials of anti-inflammatory agents in sepsis // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38, № 1. — P. 306-308. — doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b77fe3.
3. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy / S. Demaria, E. Pikarsky, M. Karin, L.M. Coussens, Y.C. Chen, E.M. El-Omar, G. Trinchieri, S.M. Dubinett, J.T., Mao E. Szabo, A. Krieg, G.J. Weiner, B.A. Fox, G. Coukos, E. Wang, R.T. Abraham, M. Carbone, M.T. Lotze // *J. Immunother.* — 2010. — Vol. 33, № 4. — P. 335-351. — doi: 10.1097/CJI.0b013e3181d32e74.
4. Crespo-Lessmann A., Juárez-Rubio C., Plaza-Moral V. Papel de los receptores toll-like en las enfermedades respiratorias // *Archivos de Bronconeumología.* — 2010. — Vol. 46, № 3. — P. 135-142. — doi: 10.1016/j.arbres.2009.07.011.
5. Effect of Toll-like receptor 4 inhibitor on LPS-induced lung injury / H. Seki, S. Tasaka, K. Fukunaga, Y. Shiraishi, K. Moriyama, K. Miyamoto, Y. Nakano, N. Matsunaga, K. Takashima, T. Matsumoto, M. Ii, A. Ishizaka, J. Takeda // *Inflamm. Res.* — 2010. — Vol. 59, № 10. — P. 837-845. — doi: 10.1007/s00011-010-0195-3.
6. Engel A.L., Holt G.E., Lu H. The pharmacokinetics of Toll-like receptor agonists and the impact on the immune system // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 4, № 2. — P. 275-289. — doi: 10.1586/ecp.11.5.
7. Eritoran tetrasodium (E5564) treatment for sepsis: review of pre-clinical and clinical studies / A. Barochia, S. Solomon, X. Cui, C. Natanson, P.Q. Eichacker // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2011. — Vol. 7, № 4. — P. 479-494. — doi: 10.1517/17425255.2011.558190.
8. Gawchik S.M., Saccar C.L. Pollinex Quattro Tree: allergy vaccine // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 377-382. — doi: 10.1517/14712590802699596.
9. Goss V., Basith S., Kwon O.P., Choi S. Therapeutic applications of nucleic acids and their analogues in Toll-like receptor signaling // *Molecules.* — 2012. — Vol. 17, № 11. — P. 13503-13529. — doi: 10.3390/molecules171113503.

10. Hennessy E.J., Parker A.E., O'Neill L.A.J. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? // *Nat. Rev. Drug Disc.* — 2010. — Vol. 9, № 4. — P. 293-307. — doi: 10.1038/nrd3203.

11. Horner A.A. Update on toll-like receptor ligands and allergy: implications for immunotherapy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2006. — Vol. 6, № 5. — P. 395-401.

12. Kanzler H., Barrat F.J., Hessel E.M., Coffman R.L. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists // *Nature medicine.* — 2007. — Vol. 3, № 5. — P. 552-559. — doi:10.1038/nm1589.

13. Krieg A.M. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2006. — Vol. 5. — P. 471-484.

14. Krishnan J., Lee G., Choi S. Drugs Targeting Toll-like Receptors // *Arch. Pharm. Res.* — 2009. — Vol. 32, № 11. — P. 1485-1502. — doi: 10.1007/s12272-009-2100-6.

15. Loiarro M., Ruggiero V., Sette C. Targeting TLR/IL-1R signalling in human diseases // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Article ID 674363. — 12 p. — doi: 10.1155/2010/674363.

16. Makkouk A., Abdelnoor A.M. The potential use of Toll-like receptor (TLR) agonists and antagonists as prophylactic and/or therapeutic agents // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2009. — Vol. 31, № 3. — P. 331-338. — doi: 10.1080/08923970902802926.

17. Patel P., Salapatek A.M. Pollinex Quattro: a novel and well-tolerated, ultra short-course allergy vaccine // *Expert. Rev. Vaccines.* — 2006. — Vol. 5, № 5. — P. 617-629. — doi: 10.1586/14760584.5.5.617.

18. Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E5564), a toll-like receptor 4 antagonist, in patients with severe sepsis / M. Tidswell, W. Tillis, S.P. Larosa, M. Lynn, A.E. Witte, R. Kao, J. Wheeler, J. Gogate, S.M. Opal // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38, № 1. — P. 72-83. — doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b07b78.

19. Toll-like Receptor 2 Signaling in CD4(+) T Lymphocytes Promotes T Helper 17 Responses and Regulates the Pathogenesis of Autoimmune Disease / J.M. Reynolds, B.P. Pappu, J. Peng, G.J. Martinez, Y. Zhang, Y. Chung, L. Ma, X.O. Yang, R.I. Nurieva, Q. Tian, C. Dong // *Immunity.* — 2010. — Vol. 32, № 5. — P. 692-702. — doi: 10.1016/j.immuni.2010.04.010.

20. Toll-like receptor-3 as a target to enhance bioactivity of cancer immunotherapy / C.F. Nicodemus, L. Wang, J. Lucas, B. Varghese, J.S. Berek // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 202, № 6. — P. 608.e1-608.e8. — doi: 10.1016/j.ajog.2009.12.001.

21. Tomillero A., Moral M.A. Gateways to clinical trials // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 31, № 2. — P. 107-146.

22. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms / F.J. Barrat, T. Meeker, J.H. Chan, C. Guiducci, R.L. Coffman // *Eur. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 37, № 12. — P. 3582-3586. — doi: 10.1002/eji.200737815.

23. Tse K., Horner A.A. Update on toll-like receptor-directed therapies for human disease // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66, Suppl. 3. — P. iii77-80. — doi:10.1136/ard.2007.078998.

24. Yokota S., Okabayashi T., Fujii N. The battle between virus and host: modulation of Toll-like receptor signaling pathways by virus infection // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Vol. 2010. — № 184328. — doi: 10.1155/2010/184328.

Получено 03.09.14 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Юліш Є.І.³

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

³Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО МОДУЛЮЮТЬ АКТИВНІСТЬ TLR

Резюме. В огляді подано характеристику розроблених лікарських засобів, які модулюють активність Толл-подібних рецепторів і можуть бути застосовані при лікуванні інфекційних, хронічних запальних, аутоімунних, алергічних захворювань, злоякісних новоутворень.

Ключові слова: терапія, інфекційний процес, Толл-подібні рецептори.

Abaturov A.Ye.¹, Volosovets A.P.², Yulish Ye.I.³

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk

²National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv

³Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

DRUGS MODULATING TLR ACTIVITY

Summary. The review presents characteristics of drugs being developed that modulate Toll-like receptors activity and can be applied in the treatment of infectious, chronic inflammatory, autoimmune, allergic diseases, malignancies.

Key words: therapy, infectious process, Toll-like receptors.